










Benzothiophene, benzofurane and indole derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

Patent number: EP0955299
Publication date: 1999-11-10
Inventor: NANTEUIL GUILLAUME DE (FR); LILA CHRISTINE (FR); VERBEUREN TONY (FR); RUPIN ALAIN (FR)
Applicant: ADIR (FR)
Classification:
- **international:** C07D333/64; C07D409/06; C07D401/06; C07D409/14; A61K31/38
- **europaean:** C07D333/64; C07D401/06; C07D409/06; C07D409/14; C07D521/00B2E
Application number: EP19990401010 19990426
Priority number(s): FR19980005239 19980427

Also published as:

 US6048875 (A)
 JP11349586 (A)
 FR2777886 (A)
 CA2270086 (A)
 EP0955299 (B)

Cited documents:

 GB2225012
 XP002089157
 XP002089158
 XP002089159

Report a data error h

Abstract of EP0955299

Benzothiophene, benzofuran and indole derivatives (I) are new. Benzothiophene, benzofuran and indole derivatives of formula (I) and their salts are new: X = O, S or NR₃; R₃ = H, 1-6C alkyl, 1-6C acyl, aryl, 1-6C arylalkyl or 1-6C heteroarylalkyl; Y = O, S, NR₃ or single bond when X is NR₃ and R₃ is 1-6C heteroarylalkyl; Z' = N when the bond to the carbon (i) is single, or C or CH when the bond is single or double; A = single bond, 1-6C alkylene (optionally substituted by one or more 1-6C alkyl, aryl, 1-6C arylalkyl, cycloalkyl or heterocyclic ring), arylene, cycloalkylene, heterocyclic ring or -SO₂-R₄- (Z' being bond to SO₂); R₄ = 1-6C alkylene, arylene, 1-6C arylalkylene, cycloalkylene or heterocyclic ring; W₁ = OH, 1-6C alkoxy, aryloxy, 1-6C arylalkoxy, cycloalkyloxy, heterocyclic ring (bond to O or amino (optional substituted by 1-6C alkyl, aryl, 1-6C arylalkyl or cycloalkyl) or hydroxyamino; R_a-R_d = H, halo, OH, CN, NO₂, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, 1-6C acyl, carboxy, 1-6C alkoxycarbonyl, 1-6C trihalogenated alkyl, amin (optionally substituted by one or two 1-6C alkyl) or 1-6C arylalkoxy; R₁ = aryl (substituted by 1-5 halo, OH, CN, NO₂, carboxy, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy, 1-6C trihalogenated alkyl, 1-6C trihalogenated alkoxy, amino (optionally substituted by one or two 1-6C alkyl (one optionally substituted by amino, 1-6C alkylamino or dialkylamino)), 1-6C arylalkoxy, 1-6C aminoalkoxy (amino optionally substituted by one or two 1-6C alkyl) or heteroaryl (optionally substituted); and R₂ = H, 1-6C alkyl, aryl, 1-6C arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclic ring, 1-6C alkyl-heterocyclic ring or, when Z' is C or CH, 1-6C alkylamino or 1-6C arylalkoxycarbonylamino; provided that R_a-R_d can not be all H. An Independent claim is also included for the preparation of (I).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 955 299 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
10.11.1999 Bulletin 1999/45

(51) Int Cl.⁶: **C07D 333/64**, C07D 409/06,
C07D 401/06, C07D 409/14,
A61K 31/38

(21) Numéro de dépôt: **99401010.6**

(22) Date de dépôt: **26.04.1999**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

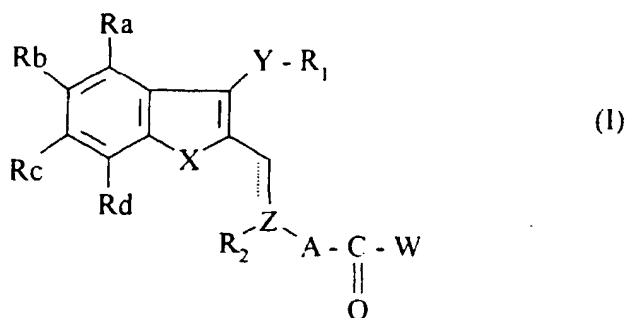
(72) Inventeurs:
• **De Nanteuil, Guillaume**
92150 Suresnes (FR)
• **Lila, Christine**
78220 Viroflay (FR)
• **Verbeuren, Tony**
78540 Vernouillet (FR)
• **Rupin, Alain**
37510 Savonnières (FR)

(30) Priorité: **27.04.1998 FR 9805239**

(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(54) **Nouveaux dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 est tel que défini dans la description,
- Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR_3 ,
- Z représente un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupement CH,
- A représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué), un groupement arylène, cycloalkylène, un hétérocycle, ou un groupement $-\text{SO}_2-\text{R}_4-$ dans lequel R_4 est tel que défini dans la description,
- W représente un groupement hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène, un groupement amino ou hydroxyamino,
- Ra, Rb, Rc, Rd, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, sont tels que définis dans la description,

EP 0 955 299 A1

EP 0 955 299 A1

- R_1 représente un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, un hétéroaryle éventuellement substitué, ou un groupement tel que défini dans la formule (I),
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, un hétérocycle, un hétérocycloalkyle, ou peut représenter un autre groupement tel que défini dans la description,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicament.

Description

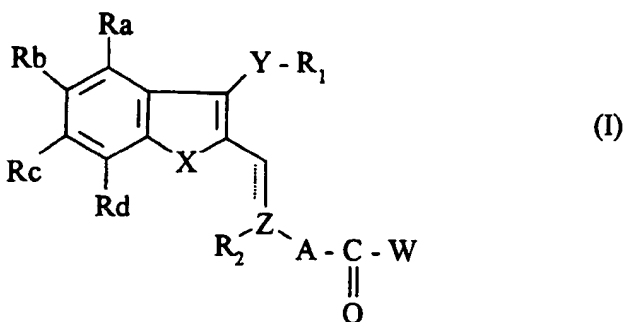
[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Ces nouveaux composés sont utiles pour leur activité thérapeutique dans le domaine de la fibrinolyse et de la thrombose, grâce à leur propriété inhibitrice de l'activité du PAI-1.

[0002] Le PAI-1 est un inhibiteur puissant des activateurs du plasminogène (activateur tissulaire du plasminogène et urokinase). Il provoque, in-vitro et in-vivo, l'inhibition de la lyse des caillots fibrineux formés par l'action de la thrombine sur le fibrinogène. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que chez l'homme, des taux élevés de PAI-1 sont associés à la survenue plus fréquente de maladies thromboemboliques. De plus, dans des modèles expérimentaux de thrombose et de thrombolyse, l'inhibition de l'activité du PAI-1 par des anticorps monoclonaux anti-PAI-1 diminue l'incidence des thromboses ou des réocclusions. L'intérêt thérapeutique de molécules possédant la propriété d'inhiber l'activité du PAI-1 au sein du caillot fibrineux formé ou en formation est donc de permettre sa lyse précoce avant sa complexation avec le facteur XIIIa et ainsi de diminuer l'incidence des accidents thromboemboliques chez les patients possédant des taux élevés de PAI-1. De tels composés présentent un intérêt thérapeutique dans toutes les pathologies dont l'origine est la thrombose (tel que l'infarctus du myocarde, l'angor, la claudication intermittente, les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse profonde, ou l'embolie pulmonaire) ainsi que pour les pathologies dans lesquelles les risques thrombotiques sont augmentés (telles que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, les anomalies génétiques de la coagulation (facteur V leiden, déficit en protéines C et S) ou les anomalies acquises de la coagulation).

[0003] Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se sont révélés être des inhibiteurs du PAI-1 plus puissants que ceux décrits dans la littérature, ce qui les rend donc potentiellement utiles pour le traitement de la thrombose, ou des pathologies dont l'origine est la thrombose...

[0004] Un certain nombre d'antithrombotiques ont été décrits dans la littérature. C'est le cas, plus particulièrement, des composés décrits dans les brevets WO 97/45424, WO 94/08962, EP 540051 ou GB 2225012.

[0005] Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, acyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , le groupement R_3 ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR'_3 dans lequel R'_3 représente un groupement hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Z représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (=),

A représente une liaison simple, un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), arylène, cycloalkylène, un hétérocycle, ou un groupement $\text{-SO}_2\text{-R}_4\text{-}$ (la partie SO_2 étant reliée à Z) dans lequel R_4 représente un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou

ramifié, cycloalkylène ou un hétérocycle,

W représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino,

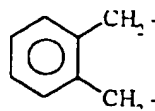
Ra, Rb, Rc, Rd,

identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou Ra+Rb, Rb+Rc ou Rc+Rd représente un groupement de formule -U₁-V-U₂ (et dans ce cas, les groupements restants Ra, Rb, Rc ou Rd prennent l'une des définitions précédemment définies), dans laquelle :

x U₁, U₂, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NH ou CH₂.

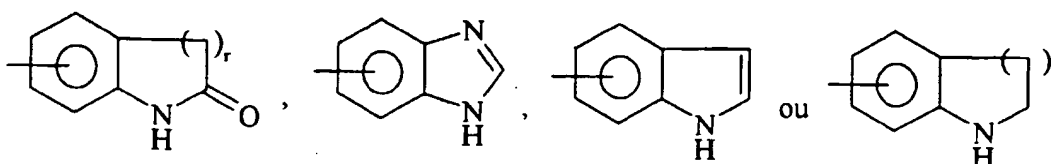
x V représente un groupement alkylène (C₁-C₄) linéaire, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou V représente un groupement de formule



étant entendu que Ra, Rb, Rc et Rd ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène,

R₁ représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkoxy-carbonylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyl(C₁-C₆) carbonylamino linéaire ou ramifié, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfanyl, arylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylamino, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)amino linéaire ou ramifié, hétéroarylsulfanyl, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié,
- un groupement de formule,



dans lesquelles r est un entier compris entre 1 et 2 inclus,

- un groupement 1-hydroxy-2(1H)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, un hétérocycle éventuellement substitué ou un hétérocycle lié à un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0006] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

[0007] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

[0008] Par groupement aryle, on entend un groupement phényle, naphthyle, tétrahydronaphtyle, ou dihydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).

[0009] Par groupement cycloalkyle, on entend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone.

[0010] Par hétérocycle, on entend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère aromatique ou non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétérocycle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro, oxo.

[0011] Plus particulièrement, par hétéroaryle, on entend un hétérocycle, éventuellement substitué, mono ou bicyclique insaturé, dont au moins un des cycles possède un caractère aromatique. On peut citer à titre non limitatif les hétéroaryles tels que pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, 1,3-dihydro-2H-pyrrolopyridine-2-one, 3H-imidazopyridine, 1H-pyrrolopyridine, 1,2,3,4-tétrahydronaphtpyridine ou 2,3-dihydro-1H-pyrrolopyridine.

[0012] Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre ou un groupement NR_3 avec R_3 tel que défini dans la formule (I).

[0013] Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels Y représente un atome d'oxygène.

[0014] Les substituants R_1 préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), quinolyle éventuellement substitué, et pyridinyle éventuellement substitué.

[0015] Les substituants R_2 préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi aryle et hétérocycle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué. Selon une variante avantageuse, le substituant R_2 préféré est le groupement pyridinyle.

[0016] Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène.

[0017] Selon une autre variante particulièrement avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement

substitué,

- A représente une liaison simple quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH.

[0018] Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels :

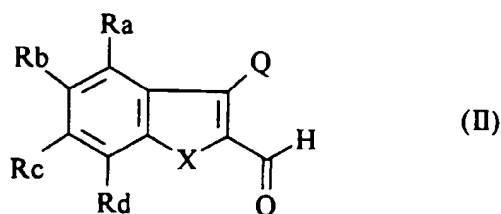
- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I),
- A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand Z représente un atome d'azote.

[0019] Les composés préférés selon l'invention sont :

- l'acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-benzyloxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(3-pyridinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-hydroxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[(6-méthyl-3-pyridinyl)oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5-(benzyloxy)-3-[4-(benzyloxy)phénoxy]-6-méthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(6-quinolinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)oxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[4-(4-pyridinyl)phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque,
- et l'acide (E)-3-[5-benzyloxy-6-méthoxy-3-(3-pyridinyl)oxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque.

[0020] Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

[0021] L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et X ont la même signification que dans la formule (I) et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène,

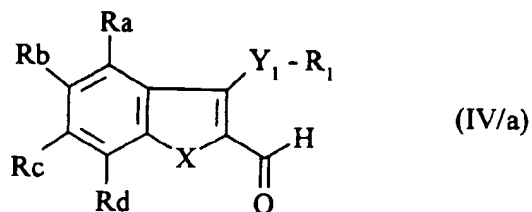
composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique,

- soit quand Q représente un atome d'halogène :

✧ avec un composé de formule (III),



dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I) et Y_1 représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 avec R_3 ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

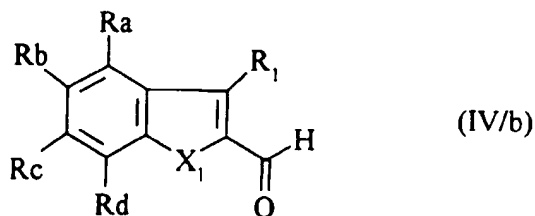


dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , X et Y_1 sont tels que définis précédemment,

ou avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (1), pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

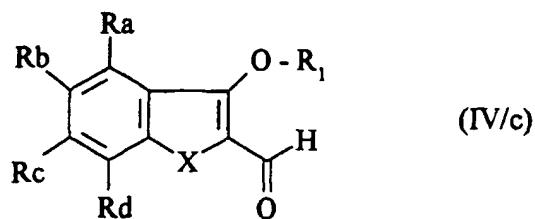


dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d et R_1 sont tels que définis précédemment et X_1 représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),

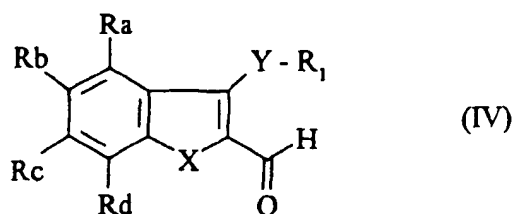


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



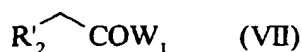
dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , X et R_1 sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :

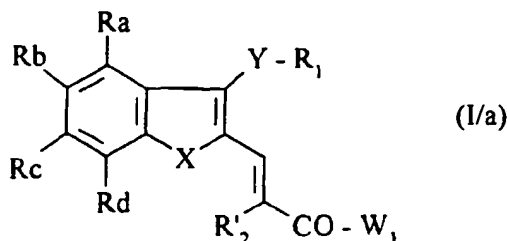


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (IV) :

♦ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),

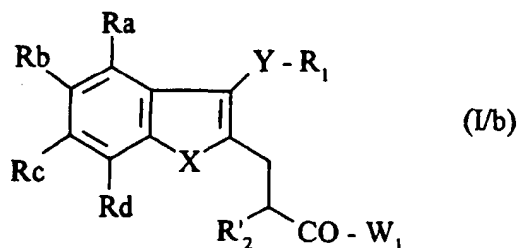


dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



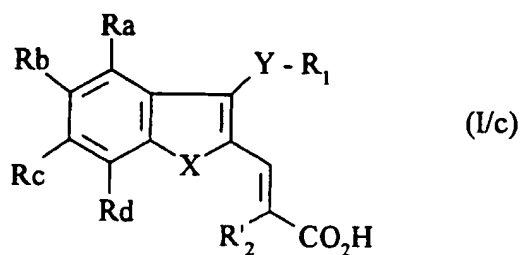
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

★ soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

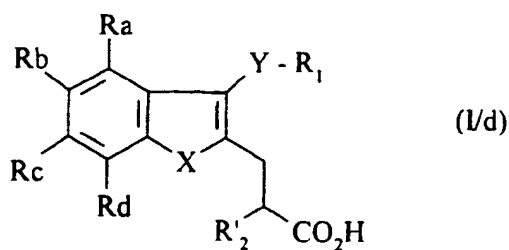


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

★ soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (Vc), cas particulier des composés de formule (I) :

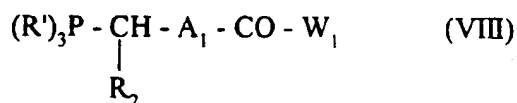


10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X et Y ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (Vd), cas particulier des composés de formule (I) :



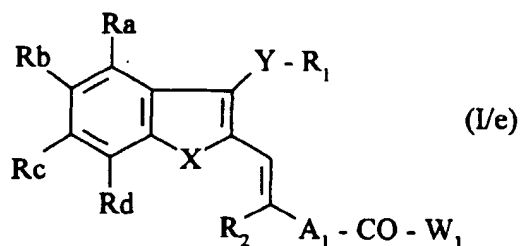
20 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

25 ♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (VIII),



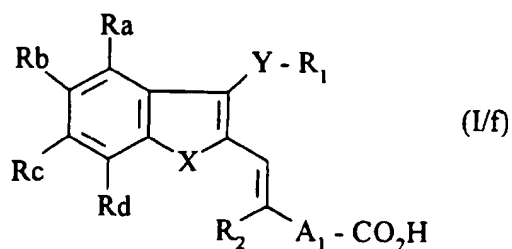
35 dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène ou un hétérocycle,

40 pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



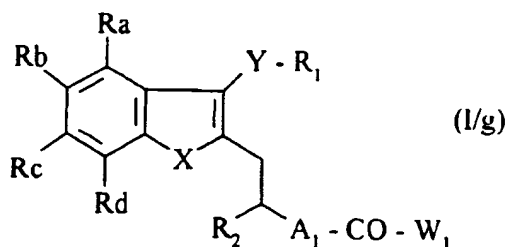
50 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

55 * soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

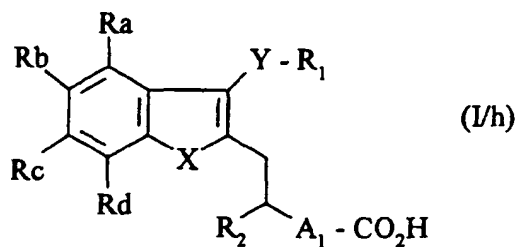


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

★ soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

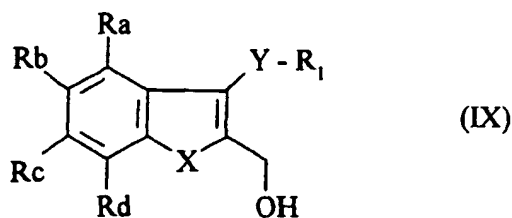


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :

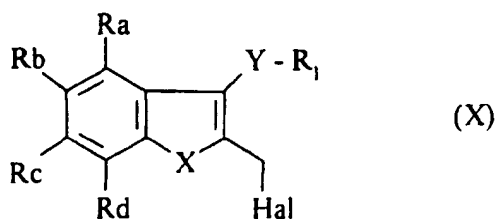


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

♦ ou, dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (IX) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (IX) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (X) :

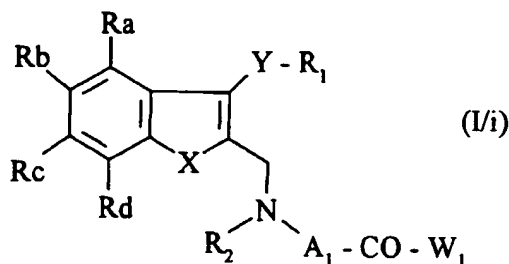


10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome, composés de formule (X) :

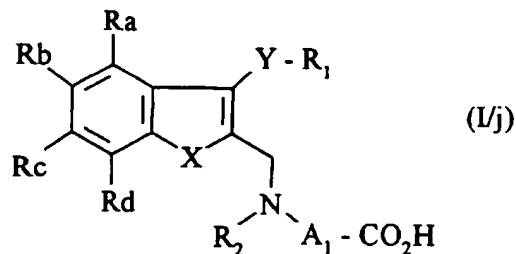
15 * dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XI) :



dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

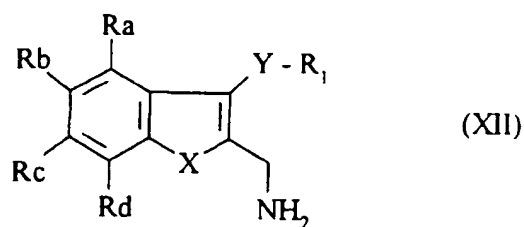


35 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (Vi), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

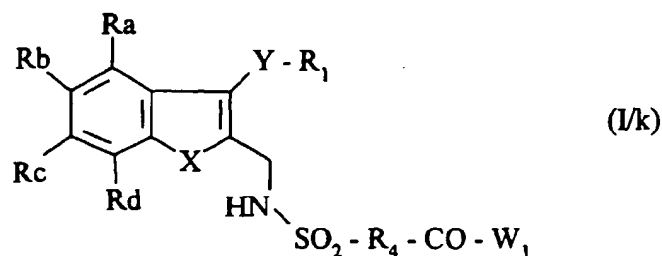
50 * ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XII) :



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (XII) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulphonyle de formule (XIII) :



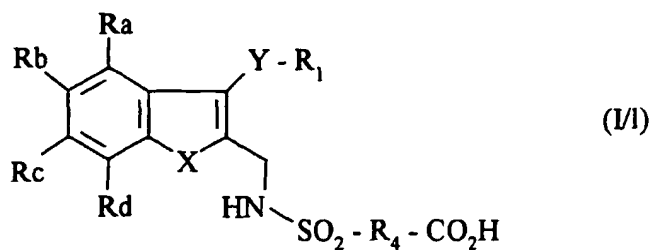
dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



25

30 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/k) :

- 35 - que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :

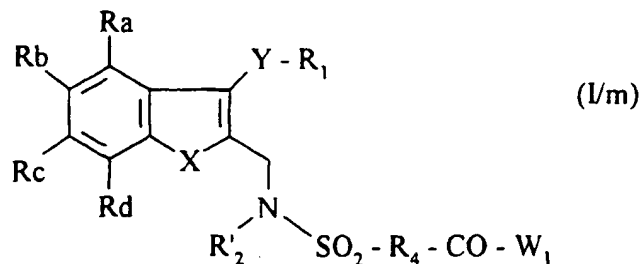


45 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

- 50 - ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XIV) :

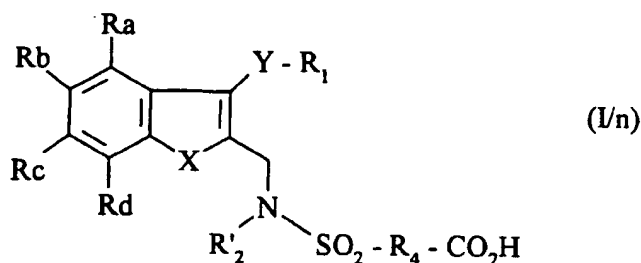


55 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



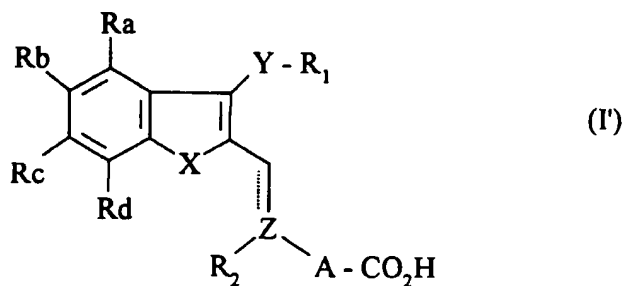
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

15 composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



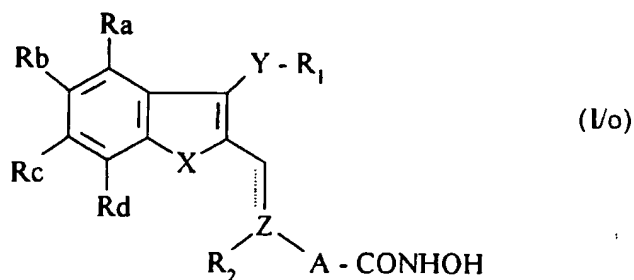
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

30 l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I') :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I),

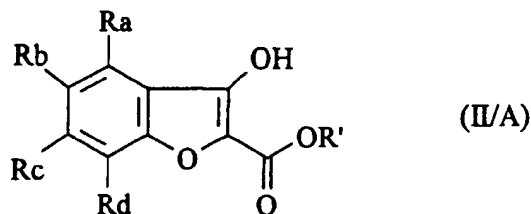
45 composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment,

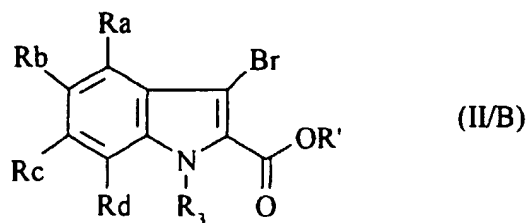
les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0022] Les composés de formule (II) sont obtenus selon des méthodes classiques de synthèse organique. Notamment les composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q un groupement hydroxy, sont obtenus à partir de composés de formule (II/A) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 958-965, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd ont les mêmes définitions que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et dont on protège la fonction hydroxy, en condition basique, par un groupement trialkylsilyle, puis dont on réduit la fonction ester en fonction alcool primaire par action de LiAlH₄ par exemple, cette dernière étant ensuite oxydée en fonction aldéhyde, puis dont on déprotège la fonction alcool sous l'action de nBu₄NF, permettant d'obtenir les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q représente un groupement hydroxy.

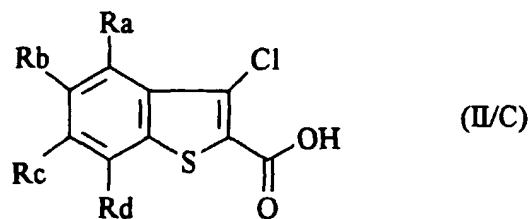
[0023] Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ sont obtenus à partir de composés de formule (II/B) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *Heterocycles*, 1992, 34 (12), 2349-62 et *Synthesis*, 1984, 862-865, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₃ ont les mêmes définitions que dans la formule (1) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

et dont la fonction ester est réduite en fonction alcool primaire, celle-ci étant ensuite oxydée sous l'action du dioxyde de Manganèse en fonction aldéhyde, pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ et Q un atome d'halogène.

[0024] Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre sont obtenus à partir de composés de formule (II/C) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, 8, 711-714, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, et Rd ont les mêmes définitions que précédemment, et dont la fonction acide carboxylique est d'abord réduite en alcool primaire puis oxydée en aldéhyde pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre et Q un atome d'halogène.

[0025] Les composés de formule (III), (IV), (VII), (VIII), (XI), (XIII) et (XIV) sont soit des composés commerciaux, soit

obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

[0026] La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

[0027] Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

[0028] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,1 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

[0029] Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

[0030] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

[0031] Les différents stades de synthèse conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

[0032] Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectromètre de masse, ...).

EXEMPLE 1 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

Stade A : Chlorure de 3-chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carbonyl

[0033] A une suspension de 0,25 ml d'acide 3,4-diméthoxycinnamique dans 350 ml de chlorobenzène, sont additionnés successivement à température ambiante 0,025 mol de pyridine, et goutte à goutte 1,27 mol de SOCl_2 . Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2 jours. Après retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'hexane et séchage, on obtient 53,7 g du produit attendu.

Point de fusion : 202° C

Stade B : Acide 3-chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylique

[0034] A une solution de 70 mmol du composé du stade A dans 250 ml de dioxanne, est ajouté 40 ml d'eau. Après 20 heures de reflux, puis retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'eau jusqu'à neutralité, le précipité est séché sur P_2O_5 sous pression réduite. On isole ainsi 18,6 g du produit attendu.

Point de fusion : > 260° C

Stade C : (3-Chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl)méthanol

[0035] A une solution de 0,1 mol de LiAlH_4 dans 60 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionné à 5°C une suspension de 68 mmol du composé obtenu dans le stade B dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après 4 heures de réaction à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition d'eau puis par une solution aqueuse 2N de soude. Après 12 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est alors concentrée sous pression réduite, reprise par du dichlorométhane, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage de la phase organique sur sulfate de calcium, la solution est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 15,7 g du produit attendu.

Point de fusion : 164° C

Stade D : 3-Chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

[0036] A une suspension de 60,4 mmol du composé obtenu dans le stade C dans 360 ml de toluène, est additionné à température ambiante sous atmosphère inerte 96 mmol (1,6 équivalents) de MnO_2 . Après 6 heures de réaction à 80°C, on ajoute au milieu réactionnel 0,6 équivalent de MnO_2 puis après 6 nouvelles heures, 0,6 équivalent de MnO_2 . Le milieu réactionnel est ensuite filtré à chaud sur célite et rincé au toluène. Après 12 heures à température ambiante, le filtrat précipite. Une filtration du précipité suivie d'un rinçage au toluène puis au pentane permet d'isoler 8,65 g du produit attendu.

Point de fusion : 280° C

Stade E : 5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

[0037] A une solution de 0,036 mol de 4-méthoxyphénol dans 250 ml de diméthylformamide, sont additionnés à température ambiante et sous atmosphère inerte 1,1 équivalents d'hydruure de sodium, puis 0,033 mol du produit obtenu dans le stade D. Après 12 heures de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse de NaCl, séché sur sulfate de calcium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 8,6 g du produit attendu.

Point de fusion : 138° C

Stade F : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0038] Une solution contenant 6 mmol du produit obtenu dans le stade E, 30 mmol de 4-pyridylacétate d'éthyle et 5 ml d'anhydride acétique est portée à 100°C pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est hydrolysée par une solution saturée en NaHCO₃, extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau, puis par une solution de NaCl, séchées sur sulfate de calcium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 164° C

EXEMPLE 2 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0039] Une solution contenant 3 mmol du produit de l'exemple 1, 6 ml d'une solution aqueuse 1N de soude et 20 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est concentrée sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans de l'eau, puis repris à l'éther éthylique. La phase organique est alors acidifiée par addition de 6 ml d'une solution d'HCl 1N. Un précipité se forme, celui-ci étant filtré, rincé à l'eau, puis séché sous pression réduite, permettant d'obtenir 1,3 g du composé attendu.

Point de fusion : 208° C

EXEMPLE 3 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0040] A une suspension de 1,16 g du produit de l'exemple 2 dans 2,5 ml de soude 1N est ajoutée de l'eau jusqu'à dilution totale. Une lyophilisation permet d'isoler 1,22 g du produit attendu.

IR : 1630-1575 cm⁻¹ ($\nu_s(C=O)$; $\nu_s(C=C)$; $\nu_s(C=N)$)

EXEMPLE 4 : (E)-3-[3-[4-(Benzyloxy)phénoxy]-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0041] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E comme réactif le 4-benzyloxyphénol, puis comme les exemples 2 et 3.

Spectre de Masse : FAB : $[M+H]^+$: $m/z = 562$; $[M+Na]^+$: $m/z = 584$

EXEMPLE 5 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-[(6-méthoxy-2-naphtyl)-oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0042] On procède comme dans l'exemple 4 en utilisant comme réactif au stade E le 6-méthoxy-2-naphtol.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 65,04 | 4,14 | 2,62 | 5,99 |
| trouvée | 64,11 | 4,09 | 3,42 | 5,56 |

EXEMPLE 6 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propénoate de sodium

[0043] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade F, comme réactif, l'acide phényl éthanoïque, puis comme dans l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 64,46 | 4,37 | 6,62 |
| trouvée | 63,81 | 4,25 | 5,98 |

EXEMPLE 7 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-[(6-méthoxy-2-naphtyl)-oxy]benzo[b] thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propénoïque

[0044] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E le réactif de l'exemple 5, puis au stade F le réactif de l'exemple 6.

Point de fusion : 274° C

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 70,30 | 4,72 | 6,26 |
| trouvée | 70,36 | 4,77 | 6,11 |

EXEMPLE 8 : Acide 3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-propénoïque

[0045] On utilise comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 6 après le stade F, que l'on traite par un courant d'hydrogène en présence de Pd/C à 10 % dans le méthanol, pendant 24 heures. Une filtration, en fin de réaction, suivie d'une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 67,23 | 5,21 | 6,90 |
| trouvée | 67,02 | 5,22 | 6,75 |

EXEMPLE 9 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-propénoate d'éthyle

[0046] A une suspension de 0,02 mol de bromure de (carboéthoxyméthyl)triphenylphosphonium dans 90 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionnée goutte à goutte, à 0° C, 20 ml d'une solution de tertio-butyrate de potassium 1M dans le tétrahydrofurane. Après addition complète et retour à température ambiante, on ajoute 0,01 mol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dilué dans 30 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution HCl 1N, puis extrait à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Pentane/Acétate d'éthyle : 90/10) permet d'isoler 2,78 g du produit attendu.

Point de fusion : 110° C

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 63,75 | 5,35 | 7,74 |
| trouvée | 63,76 | 5,42 | 7,33 |

EXEMPLE 10 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-propénoïque

[0047] On procède comme dans l'exemple 2 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 9.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 62,17 | 4,69 | 8,30 |
| trouvée | 62,15 | 4,69 | 8,46 |

EXEMPLE 11 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl] propénoate de sodium

[0048] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 10.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 58,82 | 4,20 | 7,85 |
| trouvée | 58,86 | 4,25 | 7,38 |

EXEMPLE 12 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-propanoate d'éthyle

[0049] Une solution contenant 0,8 mmol du produit obtenu dans l'exemple 9 dans 20 ml de méthanol, et 0,2 g de Pd/C 10 % est maintenue pendant 24 heures sous courant d'hydrogène à 40°C. Après filtration et concentration sous pression réduite, une chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 80/20) permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 13 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-propanoate de sodium

[0050] On procède comme dans l'exemple 2, puis comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 12.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | S % |
| calculée | 58,53 | 4,67 | 7,81 |
| trouvée | 58,85 | 4,70 | 7,81 |

EXEMPLE 14 : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)anilino)acétate d'éthyle**Stade G : (5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl)méthanol**

[0051] A une solution de 24 mmol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dans 100 ml de méthanol est additionné à température ambiante 26 mmol de NaBH₄. Après 2 heures de réaction, un équivalent de NaBH₄ est ajouté au milieu réactionnel. Après 12 heures de réaction, la solution est concentrée, puis diluée à l'acétate d'éthyle, lavée par une solution HCl 1N, puis par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, puis séchée sur sulfate de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler 6,07 g du produit attendu.

Point de fusion : 132°C

Stade H : [2-Chlorométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)]-benzo[*b*]thiophène

[0052] A 4 mmol du composé du stade G dilué dans 10 ml de dichlorométhane est additionné, goutte à goutte et à 0°C, 0,63 ml de SOCl₂. Après retour à température ambiante, puis chauffage au reflux du dichlorométhane pendant 6 heures, le milieu réactionnel est concentrée sous pression réduite, permettant d'obtenir 1,6 g du produit attendu sous forme d'huile.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|-------|
| | C % | H % | S % | Cl % |
| calculée | 59,26 | 4,70 | 8,79 | 9,72 |
| trouvée | 58,90 | 4,75 | 8,85 | 11,52 |

Stade I : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl)anilino) acétate d'éthyle

[0053] Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade H, dans 16 ml de diméthylformamide, 1,5 équivalents de N-phénylglycine éthyl ester et 1,5 équivalents de K₂CO₃ est portée à 80°C pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Toluène/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 2,56 g du produit attendu sous forme d'huile.

EXEMPLE 15 : Acide 2-([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl)anilino)éthan-1-ique

[0054] On procède comme dans l'exemple 2 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 1 de l'exemple 14.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 65,12 | 5,25 | 2,92 | 6,69 |
| trouvée | 65,53 | 5,47 | 3,02 | 6,33 |

EXEMPLE 16 : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl)anilino)acétate de sodium

[0055] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 15.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 62,03 | 4,77 | 2,89 | 6,12 |
| trouvée | 62,27 | 4,82 | 2,79 | 6,39 |

EXEMPLE 17 : Acide 2-(benzyl([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]amino)acétique

[0056] On procède comme dans l'exemple 14 en utilisant au stade I, comme réactif, le N-benzylglycine éthyl ester, puis comme dans l'exemple 15.

EXEMPLE 18 : 2-(Benzyl([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl])amino)acétate de sodium

[0057] On procède comme dans l'exemple 16 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 17.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 62,90 | 5,08 | 2,72 | 6,22 |
| trouvée | 63,63 | 5,25 | 2,81 | 6,21 |

EXEMPLE 19 : 2-({[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)acétate de sodium

[0058] On procède comme dans l'exemple 14 en utilisant au stade I, comme réactif, le benzylate de glycine, puis comme dans le protocole de l'exemple 15 et de l'exemple 16.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 56,46 | 4,74 | 3,29 | 7,54 |
| trouvée | 56,88 | 4,70 | 3,24 | 6,95 |

EXEMPLE 20 : 2-({[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-1-yl] méthyl}amino)benzoate de sodium

[0059] On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, l'anthranilate d'éthyle.

Point de fusion : 250° C

Spectre de masse : ESI[±] : [M+H]⁺ = 488 ; [M+Na]⁺ = 510

EXEMPLE 21 : 4-({[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)benzoate de sodium

[0060] On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade 1, comme réactif, le 4-aminobenzoate d'éthyle.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 61,59 | 4,55 | 2,87 | 6,58 |
| trouvée | 60,95 | 4,31 | 2,99 | 6,54 |

EXEMPLE 22 : 3-({[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)benzoate de sodium

[0061] On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, le 3-aminobenzoate de méthyle.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 61,59 | 4,55 | 2,87 | 6,58 |
| trouvée | 62,13 | 4,61 | 2,85 | 5,87 |

EXEMPLE 23 : 2(S)-({[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl}amino)-3-phényl propionate de sodium

[0062] On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, le benzyl (S)-phénylalanine.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 62,90 | 5,08 | 2,72 | 6,22 |
| trouvée | 62,34 | 5,12 | 2,76 | 5,72 |

EXEMPLE 24 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl]amino)sulfonyl] benzoate de méthyle

Stade J : [2-Azidométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy))-benzo[b]thiophène

[0063] Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade J de l'exemple 14 et 78 mmol d'azidure de sodium dans 80 ml de diméthylformamide est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée, permettant d'obtenir 15,4 g du produit attendu sous forme d'huile.

Stade K : [2-Aminométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy))-benzo[b]thiophène

[0064] Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade J et 1 g de Pd/C dans 6,5 ml de chloroforme et 300 ml de méthanol anhydre est placée sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est filtrée puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 14,5 g du produit attendu.

Point de fusion : 245° C

Stade L : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl]amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

[0065] Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade K, 6,5 mmol de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle, 15,7 mmol de N-méthyl-morpholine, dans 50 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 1,1 g du produit attendu.

EXEMPLE 25 : Acide 2-[[[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl]amino)sulfonyl]benzoïque

[0066] On procède comme dans l'exemple 2, en utilisant comme substrat, le composé obtenu dans le stade L de l'exemple 24.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|-------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 56,70 | 4,38 | 2,64 | 12,11 |
| trouvée | 56,79 | 4,77 | 2,66 | 11,86 |

EXEMPLE 26 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl]amino)sulfonyl] benzoate d'ammonium

[0067] Un passage sur colonne HPLC du composé obtenu dans l'exemple 25 suivi d'une lyophilisation permet d'obtenir le sel 26.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|-------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 54,93 | 4,79 | 5,12 | 11,73 |
| trouvée | 54,97 | 4,82 | 5,00 | 12,23 |

EXEMPLE 27 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl](méthyl)amino]sulfonyl]benzoate de méthyle

[0068] A une solution de 0,38 g du composé obtenu dans le stade N de l'exemple 24 dans 5 ml de diméthylformamide est ajouté, sous atmosphère inerte à température ambiante, 24 mg d'hydruure de sodium. Après 15 minutes d'agitation, 0,15 g d'iode de méthyle dilué dans 2 ml de diméthylformamide est additionné. Après 18 heures de réaction à tem-

pérature ambiante, le mélange réactionnel est concentré. Le résidu est dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée en NaHCO_3 , puis à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl , séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 28 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl]amino)sulfonyl] acétate d'éthyle

[0069] On procède comme dans l'exemple 24, en utilisant au stade L, comme réactif, le 2-(chlorosulfonyl)-éthanoate d'éthyle.

EXEMPLE 29 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl]amino)sulfonyl] acétate de sodium

[0070] On procède comme dans l'exemple 3, en remplaçant l'eau par de l'éthanol, et en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 28.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|-------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 46,97 | 3,74 | 2,74 | 12,54 |
| trouvée | 47,71 | 3,80 | 2,81 | 11,86 |

EXEMPLE 30 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propanoate d'éthyle

[0071] On soumet le composé obtenu dans le stade F de l'exemple 1 à la procédure d'hydrogénation décrite dans l'exemple 12.

EXEMPLE 31 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propanoate de sodium

[0072] On procède comme dans l'exemple 2 puis dans l'exemple 3, en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 30.

EXEMPLE 32 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(3-pentylphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0073] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E, comme réactif, le 3-pentylphénol, puis on suit la procédure de l'exemple 2 et de l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculée | 66,27 | 5,37 | 2,66 | 6,10 |
| trouvée | 66,00 | 5,44 | 2,73 | 5,85 |

EXEMPLE 33 : Acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyphénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0074] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme produit de départ au stade A, l'acide 3,4-dibenzyloxy-cinnamique, puis comme dans l'exemple 2.

EXEMPLE 34 : Acide (E)-3-[5,6-dihydroxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0075] On procède comme dans l'exemple 33 mais entre le stade E et le stade F on réalise l'étape intermédiaire E' suivante : le 5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde (obtenu au stade E) est hy-

drogénolysé en présence de Pd/C 10 % dans du méthanol. Après 20 heures de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu, qui est alors soumis au procédé décrit dans le stade F. On procède ensuite selon le protocole de l'exemple 2.

EXEMPLE 35 : Acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-benzyloxyphénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0076] On procède comme dans l'exemple 33 en utilisant comme réactif au stade E le 4-benzyloxyphénol, puis comme dans l'exemple 2.

EXEMPLE 36 : Acide (E)-3-[5-chloro-4,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy) benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0077] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ dans le stade A, l'acide 3-chloro-2,5-diméthoxycinnamique, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 37 : Acide (E)-3-[6,7-dichloro-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0078] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ dans le stade A, l'acide 4,5-dichlorocinnamique, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 38 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(2,4-difluorophénoxy) benzo[b]thiophène-1-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0079] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 2,4-difluorophénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 39 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(3-pyridinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0080] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, la 3-hydroxypyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 40 : Acide (E)-3-{3-[(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)oxy]-6-méthoxy-1-benzofuran-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

Stade 1 : 3-[4,6-Diméthyl-2-pyrimidinyl)oxy]-6-méthoxy-1-benzofuran-2-carbaldéhyde

[0081] On procède comme dans le stade E de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le 3-hydroxy-6-méthoxy-1-benzofuran-2-carbaldéhyde et comme réactif la 2-chloro-4, 6-diméthyl-pyrimidine.

Stade 2 : Acide (E)-3-{3-[(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)oxy]-6-méthoxy-1-benzofuran-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0082] On procède comme dans le stade F de l'exemple 1, puis le stade G de l'exemple 2, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 décrit précédemment.

EXEMPLE 41 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-1H-2-indolyl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0083] On procède comme dans l'exemple 1, du stade E au stade F, en utilisant comme substrat au stade E le 3-bromo-5,6-diméthoxy-1H-2-indolecarbaldéhyde, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 42 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-[(4-méthoxyphényl)sulfanyl] benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0084] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le 4-méthoxybenzénethiol, puis

on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 43 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0085] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 33.

Point de fusion : > 260° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 69,69 | 4,43 | 2,20 | 5,03 |
| trouvé | 70,10 | 4,40 | 2,25 | 4,66 |

EXEMPLE 44 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(4-benzyloxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0086] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 35.

Produit de fusion : > 260° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 72,36 | 4,52 | 1,96 | 4,49 |
| trouvé | 72,51 | 4,54 | 2,04 | 4,25 |

EXEMPLE 45 : (E)-3-[6,7-Dichloro-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0087] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 37.

| Microanalyse élémentaire : | | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|-------|
| | C % | H % | N % | S % | Cl % |
| calculé | 55,88 | 2,85 | 2,83 | 6,49 | 14,34 |
| trouvé | 56,27 | 2,95 | 2,91 | 6,80 | 14,45 |

EXEMPLE 46 : (E)-3-[3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-diméthoxybenzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0088] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-chlorophénol puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2 puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % | Cl % |
| calculé | 58,84 | 3,50 | 2,86 | 6,54 | 7,24 |
| trouvé | 59,33 | 3,53 | 2,93 | 6,28 | 7,60 |

EXEMPLE 47 : 4-({2-[(E)-2-Sodiumcarboxy-2-(4-pyridinyl)éthényl]-5,6-diméthoxy-1-benzo[b]thiophène-3-yl}oxy)benzoate de sodium

[0089] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-hydroxy-benzoate de méthyle, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2 puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 57,58 | 3,29 | 2,69 | 6,15 |
| trouvé | 57,20 | 3,07 | 2,65 | 5,63 |

EXEMPLE 48 : (E)-3-[5-Chloro-4,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0090] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 36.

| Microanalyse élémentaire : | | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % | Cl % |
| calculé | 57,75 | 3,68 | 2,69 | 6,82 | 6,17 |
| trouvé | 57,93 | 3,61 | 2,67 | 6,84 | 6,10 |

EXEMPLE 49 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(2,4-difluorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0091] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 38.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 58,66 | 3,28 | 2,85 | 6,52 |
| trouvé | 58,90 | 3,16 | 2,95 | 6,49 |

EXEMPLE 50 : Acide 3-(E)-{3-[4-(2-(diméthylamino)éthoxy)-phénoxy]-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propénoïque

[0092] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E, le 2-(diméthylamino)éthoxy-phénol, et au stade F l'acide phényl éthanoïque puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 58,10 | 4,70 | 2,17 | 4,97 |
| trouvé | 57,63 | 4,60 | 2,23 | 4,84 |

EXEMPLE 51 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(3-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0093] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 3-méthoxy-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 61,85 | 4,15 | 2,89 | 6,60 |
| trouvé | 61,66 | 4,21 | 2,89 | 6,36 |

EXEMPLE 52 : (E)-3-[3-(4-Trifluorométhylphénoxy)-5,6-diméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0094] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 4-trifluorométhyl-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 57,36 | 3,27 | 2,68 | 6,13 |
| trouvé | 57,43 | 2,78 | 2,72 | 6,33 |

EXEMPLE 53 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(2-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0095] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 2-méthoxy-phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+ : m/z = 486$; $[M-Na+2H]^+ : m/z = 464$; $[M-H+2Na]^+ : m/z = 508$

EXEMPLE 54 : (E)-3-[3-[4-Sodiumcarboxyméthyl]phénoxy]-5,6-diméthoxy-1-benzo[*b*] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0096] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 4-hydroxyphényl-éthanoate d'éthyle, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 58,32 | 3,58 | 2,62 | 5,99 |
| trouvé | 58,38 | 3,65 | 2,65 | 5,80 |

EXEMPLE 55 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-(trifluorométhoxy)phénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0097] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le 4-(trifluorométhoxy)phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 55,66 | 3,18 | 2,60 | 5,94 |
| trouvé | 56,07 | 3,00 | 2,64 | 6,04 |

EXEMPLE 56 : (E)-3-[3-[4-(Acétylamino)phénoxy]-5,6-diméthoxybenzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0098] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le 4-(acétylamino)phényl, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2, puis l'exemple 3.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+ : m/z = 513$; $[M+Na]^+ : m/z = 535$

EXEMPLE 57 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-pyridinyl)méthyl-1*H*-indol-2-yl]-2-propénoate de sodium

[0099] On procède comme dans l'exemple 1, des stades B à D puis stade F, en utilisant comme substrat au stade B, le 5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-pyridinylméthyl)-2-indoline carboxylate d'éthyle, et comme réactif au stade F, le 2-(triphenylphosphoranylidène)acétate d'éthyle. Puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2 et l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | |
|----------------------------|-------|------|------|
| | C % | H % | N % |
| calculé | 66,95 | 4,97 | 6,01 |
| trouvé | 66,18 | 4,76 | 6,01 |

EXEMPLE 58 : Acide 3-(E)-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(pyridinyl-3-oxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0100] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)cinnamique comme réactif au stade E, la 3-hydroxy-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 256° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 71,66 | 4,47 | 4,77 | 5,47 |
| trouvé | 71,59 | 4,58 | 4,78 | 5,10 |

EXEMPLE 59 : Acide 3-(E)-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[4-(hydroxy)phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

Stade 1 : 5,6-Bis(benzyloxy)-3-[4-(pyridinyl-4-oxy)phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

[0101] On procède comme dans l'exemple 1, des stades A à E en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)cinnamique et comme réactif au stade E, la 4-(pyridinyl-4-oxy)phénol.

Stade 2 : (E)-3-[3-[4-(Acétyloxy)phénoxy]-5,6-bis(benzyloxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0102] On procède comme dans le stade F de l'exemple 1 en utilisant comme produit de départ celui obtenu dans le stade 1 précédent.

Stade 3 : Acide 3-(E)-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[4-(hydroxy)phénoxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0103] On procède comme dans l'exemple 2 avec le produit obtenu dans le stade 2 précédent.

Point de fusion : 256° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 71,87 | 4,52 | 2,33 | 5,33 |
| trouvé | 71,40 | 4,58 | 2,35 | 4,93 |

EXEMPLE 60 : Acide 3-(E)-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[6-(méthyl)pyridinyl-3-oxy]-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0104] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)cinnamique comme réactif au stade E, la 2-méthyl-5-hydroxy-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 228° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 71,98 | 4,70 | 4,66 | 5,34 |
| trouvé | 72,19 | 4,81 | 4,70 | 4,94 |

EXEMPLE 61 : Acide 3-(E)-{6-benzyloxy-3-[4-(benzyloxy)phénoxy]-5-méthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0105] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 4-benzyloxy-3-méthoxy-cinnamique et comme réactif au stade E le 4-(benzyloxy)phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 216° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 72,18 | 4,75 | 2,27 | 5,21 |
| trouvé | 71,92 | 4,56 | 2,32 | 5,10 |

EXEMPLE 62 : Acide 3-(E)-{5-benzyloxy-3-[4-(benzyloxy)phénoxy]-6-méthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0106] On procède comme dans l'exemple 61 en utilisant comme produit de départ l'acide 3-benzyloxy-4-méthoxy-cinnamique.

Point de fusion : 210° C

EXEMPLE 63 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(6-quinolinylloxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

Stade 1 : Acide 3-(E)-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(6-quinolinylloxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0107] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)-cinnamique et comme réactif au stade E la 6-hydroxy-quinoléine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Stade 2 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(6-quinolinylloxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0108] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 2 précédent.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 71,11 | 4,13 | 4,25 | 4,87 |
| trouvé | 71,36 | 4,22 | 4,31 | 4,46 |

EXEMPLE 64 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénoxy] benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0109] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)cinnamique et comme réactif au stade E le 4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2 puis l'exemple 3.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 69,53 | 4,19 | 6,24 | 4,76 |
| trouvé | 69,27 | 4,25 | 6,29 | 4,62 |

EXEMPLE 65 : Acide (E)-3-{5,6-bis(benzyloxy)-3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)oxy] benzo[b]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0110] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme substrat au stade A, l'acide 3,4-bis(benzyloxy) cinnamique et comme réactif au stade E, la 6-méthoxy-3-pyridinol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Point de fusion : 188° C

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 70,12 | 4,58 | 4,54 | 5,20 |
| trouvé | 69,77 | 4,67 | 4,58 | 4,82 |

EXEMPLE 66 : Acide (E)-3-{5,6-bis(benzyloxy)-3-[4-(4-pyridinyl)phénoxy-benzo[b] thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

Stade 1 : Acide (E)

[0111] On procède comme dans l'exemple 65 en utilisant comme réactif au stade E le 4-(4-pyridinyl)phénol.

Spectre de masse : FAB : $[M+H]^+$: $m/z = 663$

EXEMPLE 67 : (E)-3-[5-Benzyloxy-6-méthoxy-3-(3-pyridinyl)oxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

Stade 1 : Acide (E)-3-[5-benzyloxy-6-méthoxy-3-(3-pyridinyl)oxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0112] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3-benzyloxy-4-méthoxy-cinnamique et comme réactif au stade E la 3-pyridinol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

Stade 2 : (E)-3-[5-Benzyloxy-6-méthoxy-3-(3-pyridinyl)oxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

[0113] On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 2 précédent.

| Microanalyse élémentaire : | | | | |
|----------------------------|-------|------|------|------|
| | C % | H % | N % | S % |
| calculé | 65,41 | 3,97 | 5,26 | 6,02 |
| trouvé | 65,25 | 3,99 | 5,24 | 5,84 |

EXEMPLE 68 : Acide (E)-3-{3-[(1-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)oxy]-5,6- diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0114] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la 1,4-dihydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 69 : Acide 3-(E)-[5,6-diméthoxy-3-[(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)oxy] benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0115] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 5-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

EXEMPLE 70 : Acide 3-(E)-[3-(1*H*-benzimidazol-5-yloxy)-5,6-diméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0116] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 5-hydroxy-1*H*-benzimidazol, puis on suit le protocole de l'exemple 2.

EXEMPLE 71 : Acide 3-(E)-[3-(1*H*-indol-5-yloxy)-5,6-diméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0117] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E le 5-hydroxy-1*H*-indole, puis on suit le protocole de l'exemple 2.

EXEMPLE 72 : Acide 3-(E)-[5,6-diméthoxy-3-(1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinyl)oxy]benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

[0118] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la 1,2,3,4-tétrahydro-6-quinolinol, puis on suit le protocole de l'exemple 2.

EXEMPLE 73 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyanilino)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0119] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la *p*-anisidine.

EXEMPLE 74 : (E)-3-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyanilino)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0120] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-bis(benzyloxy)-cinnamique et comme réactif au stade E la *p*-anisidine.

EXEMPLE 75 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-méthylphényl)-2-propénoate d'éthyle

[0121] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade F, l'éthyl 4-méthylphénylacétate.

EXEMPLE 76 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(3-thiényl)-2-propénoate d'éthyle

[0122] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade F l'éthyl 3-thiophèneacétate.

EXEMPLE 77 : (E)-3-[5,6-(1,3,4,6-Tétrahydro-2,5-benzodioxin-3,4-diyl)-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0123] On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme substrat au stade A l'acide 3,4-(1,3,4,6-tétrahydro-2,5-benzodioxin-3,4-diyl)cinnamique, ce dernier étant obtenu par addition du dibromo-*o*-xylène sur l'acide 3,4-dihydroxycinnamique.

EXEMPLE 78 : (E)-3-[3-Phényl-9-(4-méthoxyphénoxy)-3,4-dihydro-2*H*-thiéno[2,3-*h*][1,5] benzodioxépin-8-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0124] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A, l'acide (E)-3-(3-phényl-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxépin-7-yl)-2-propénoïque.

EXEMPLE 79 : (E)-3-[8-(4-méthoxyphénoxy)-2,3-diphényl-2,3-dihydrothiéo[2,3-g][1,4] benzodioxin-7-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

[0125] On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade A, l'acide (E)-3-(2,3-diphényl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-propénoïque.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 80 : Inhibition de l'activité du PAI-1

[0126] L'inhibition de l'activité du PAI-1 a été réalisée in-vitro dans des puits de microplaque dans lesquels la formation puis la lyse d'un caillot de fibrine est suivie en continu en turbidimétrie grâce à un spectrophotomètre. Pour ce faire, en utilisant comme diluant un tampon phosphate 50 mM pH 7,4 contenant 0,05% de sérum albumine bovine, 50 µl de l'inhibiteur est mis en présence avec 50 µl d'une solution de PAI-1 actif recombinant humain à 2 nM pendant 5 minutes à température ambiante. 50 µl d'une solution d'activateur tissulaire du plasminogène à 0,42 nM, 50 µl d'une solution de plasminogène humain à 800 nM et 50 µl d'une solution de fibrinogène à 2g/l sont ensuite additionnés et la fibrinoformation déclenchée par l'ajout de 50 µl de thrombine humaine purifiée à 14 nM. En l'absence de produit, l'inhibition de la lyse deux heures après le début de la fibrinoformation, est mesurée par l'absorbance du caillot et représente 100% de l'activité PAI-1. En l'absence de produit et de PAI-1, la lyse est mesurée par l'absorbance du caillot lysé et représente 0% de l'activité PAI-1. La concentration du produit inhibant 50 % de l'activité du PAI-1 est recherchée en mesurant l'absorbance du caillot deux heures après la fibrinoformation en présence de PAI-1 et de concentration croissante du produit. Les IC50 des composés de l'invention ainsi que celle de la substance référence, le XR 5082, sont présentées dans le tableau 1. Les résultats démontrent l'activité fibrinolytique supérieure des composés de l'invention.

Tableau 1 :

| Activité fibrinolytique des composés de l'invention | |
|---|------------|
| Exemple | IC50 (µM) |
| 43 | 13 |
| 44 | 7 |
| 66 | 2,2 |
| 67 | 5 |
| XR 5082 | 190 |

EXEMPLE 81 : Composition pharmaceutique

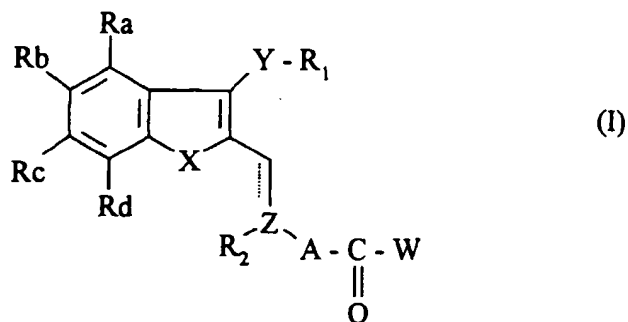
[0127]

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

| | |
|------------------------|-------|
| Composé de l'exemple | 10 g |
| Hydroxypropylcellulose | 2 g |
| Polyvinylpyrrolidone | 2 g |
| Amidon de blé | 10 g |
| Lactose | 100 g |
| Stéarate de magnésium | 3 g |

Revendications

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, acyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , le groupement R_3 ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Z représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (==),

A représente une liaison simple, un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), arylène, cycloalkylène, un hétérocycle, ou un groupement $\text{-SO}_2\text{-R}_4\text{-}$ (la partie SO_2 étant reliée à Z) dans lequel R_4 représente un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkylène ou un hétérocycle,

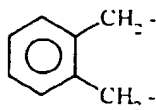
W représente un groupement hydroxy, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino,

Ra, Rb, Rc, Rd, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, acyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyl ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

ou Ra+Rb , Rb+Rc ou Rc+Rd représente un groupement de formule $\text{-U}_1\text{-V-U}_2$ (et dans ce cas, les groupements restants Ra, Rb, Rc ou Rd prennent l'une des définitions précédemment définies), dans laquelle :

x U_1 , U_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NH ou CH_2 ,

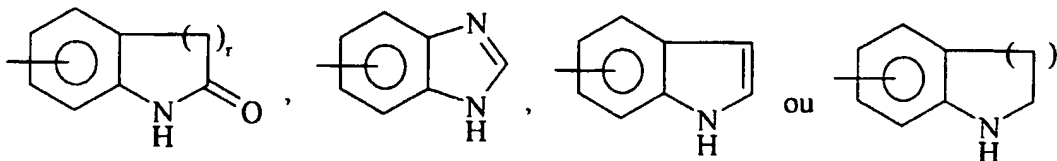
x V représente un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_4$) linéaire, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou V représente un groupement de formule



étant entendu que Ra, Rb, Rc et Rd ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène,

R₁ représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkoxy-carbonylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyl(C₁-C₆)carbonylamino linéaire ou ramifié, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryl-sulfanyl, arylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylamino, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)amino linéaire ou ramifié, hétéroarylsulfanyl, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié,
- un groupement de formule,



dans lesquelles r est un entier compris entre 1 et 2 inclus,

- un groupement 1-hydroxy-2(1H)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, un hétérocycle éventuellement substitué ou un hétérocycle lié à un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié;

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué, pyridinyle éventuellement substitué ou quinolyne éventuellement substitué, leurs isomères

res ainsi que leurs sels d'addition à une acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_2 représente un groupement aryle, éventuellement substitué ou un hétérocycle éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 6 caractérisés en ce que R_2 représente un groupement pyridinyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué,
- A représente une liaison simple quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I),
- A représente un groupement alkylène (C_1-C_6) (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand Z représente un atome d'azote,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-benzyloxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(3-pyridinyloxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(4-hydroxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[(6-méthyl-3-pyridinyl)oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5-(benzyloxy)-3-[4-(benzyloxy)phénoxy]-6-méthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base

pharmaceutiquement acceptable.

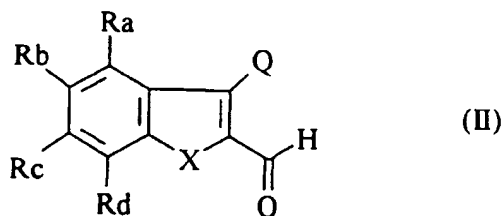
17. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-(6-quinolinyl)oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[(6-méthoxy-3-pyridinyl)oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

19. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis(benzyloxy)-3-[4-(4-pyridinyl)phénoxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5-benzyloxy-6-méthoxy-3-(3-pyridinyl)oxy]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

21. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



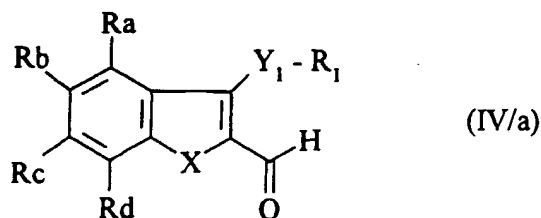
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et X ont la même signification que dans la formule (I) et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène,

soit quand Q représente un atome d'halogène :

avec un composé de formule (III),



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ avec R₃ ayant la même signification que dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

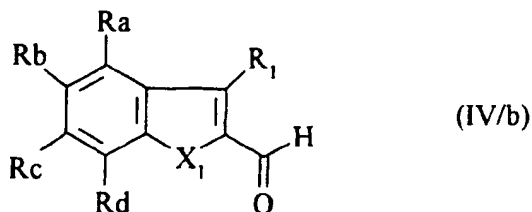


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y₁ sont tels que définis précédemment,

ou avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

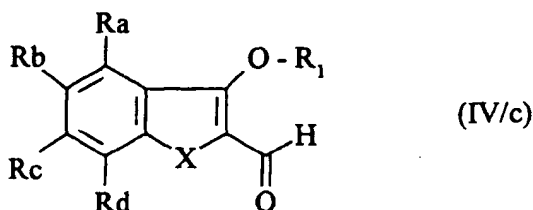


dans laquelle Ra , Rb , Rc , Rd et R_1 sont tels que définis précédemment et X_1 représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),

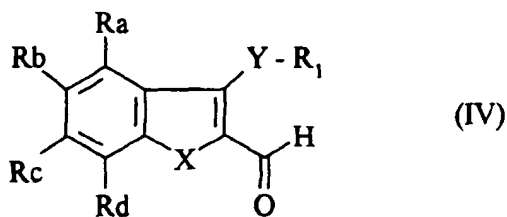


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 est tel que défini précédemment,
pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



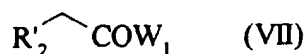
dans laquelle Ra , Rb , Rc , Rd , X et R_1 sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :



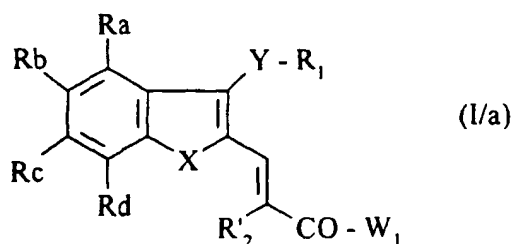
dans laquelle Ra , Rb , Rc , Rd , R_1 , X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (IV) :

- ♦ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),



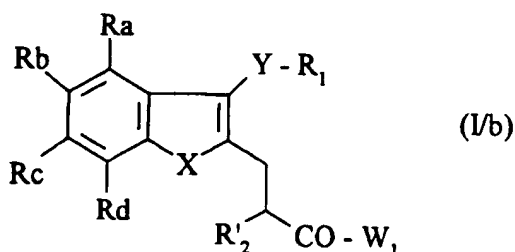
dans laquelle R'_2 a la même signification que R_2 dans la formule (I), excepté que R'_2 ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W_1 représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle),

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



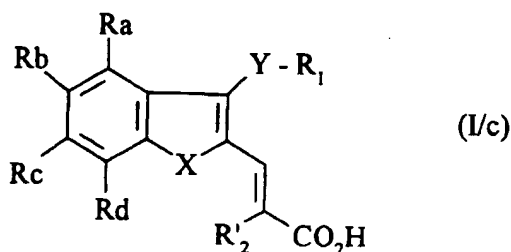
dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R'_2 , X , Y et W_1 ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

★ soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

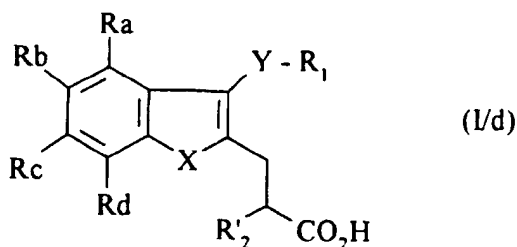


dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R'_2 , X , Y et W_1 sont tels que définis précédemment,

★ soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

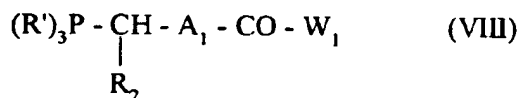


dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R'_2 , X et Y ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



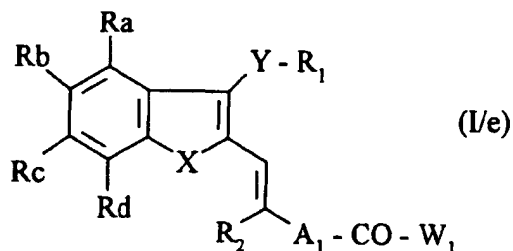
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (VIII),



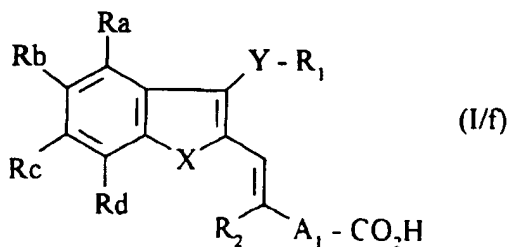
dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène ou un hétérocycle,

pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



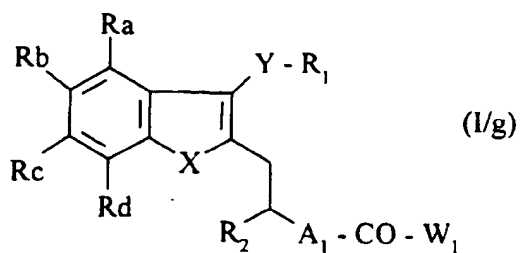
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

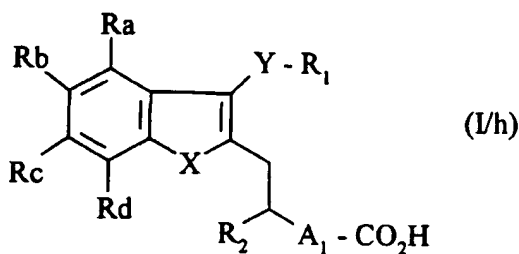


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

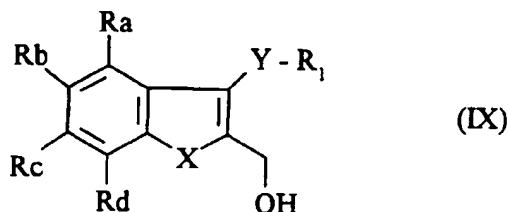


10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :

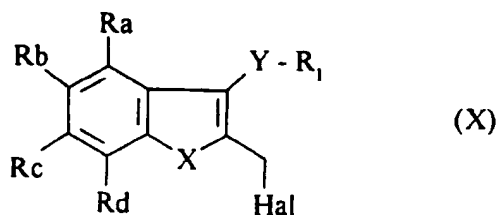


20 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

25 ♦ ou, dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (IX) :



35 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I), composés de formule (IX) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (X) :

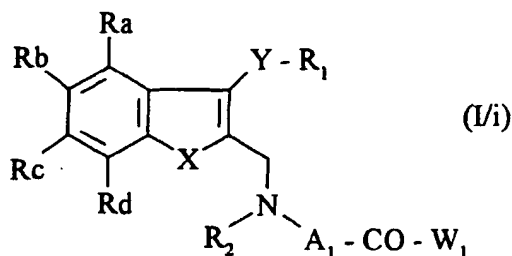


45 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome, composés de formule (X) :

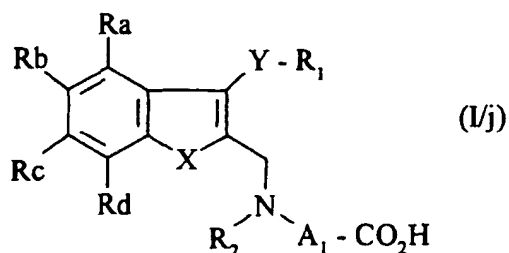
50 * dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XI) :



dans laquelle R_2 a la même définition que dans la formule (I) et, A_1 , W_1 ont la même signification que précédemment,
pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

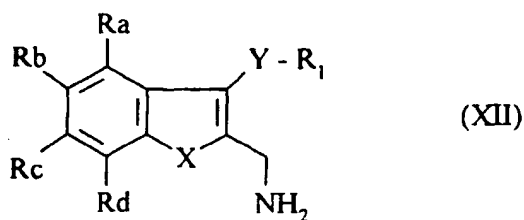


dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , X , Y , A_1 et W_1 sont tels que définis précédemment,
composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour
conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , X , Y et A_1 sont tels que définis précédemment,

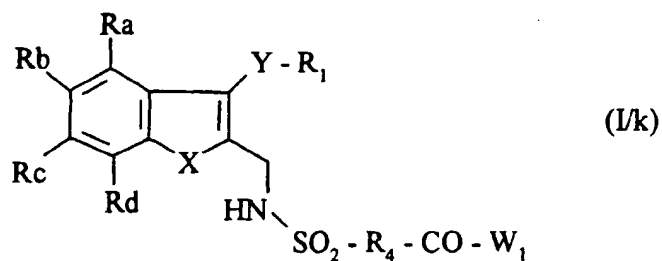
* ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue
en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XII) :



dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , X et Y ont la même définition que dans la formule (I),
composés de formule (XII) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulfonyl de
formule (XIII) :



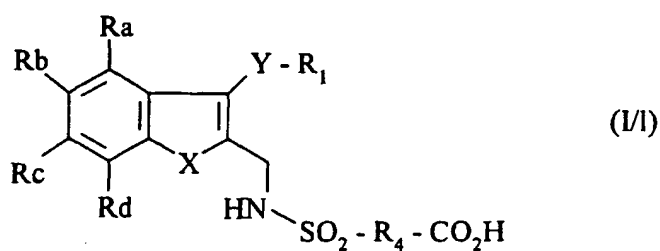
dans laquelle R_4 a la même définition que dans la formule (I), et W_1 est tel que défini précédemment,
pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/k) :

- 15 - que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/1), cas particulier des composés de formule (I) :



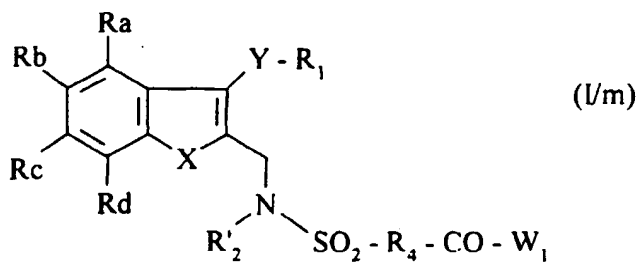
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

- 30 - ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XIV) :



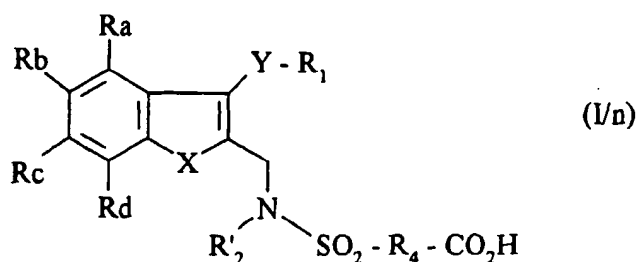
35 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :

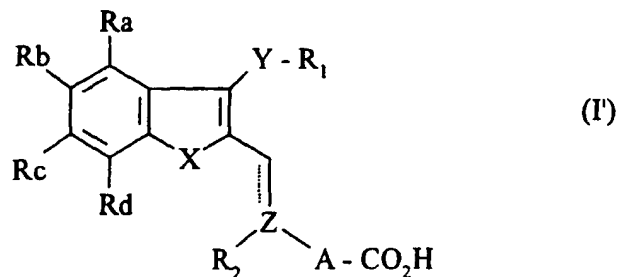


50 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

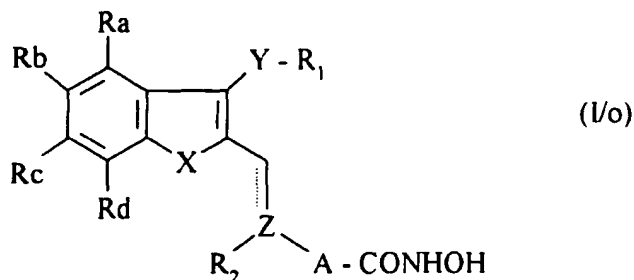
composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment, l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I') :



25 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



40 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment, les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

45 **22.** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

50 **23.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 22 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, utiles dans le traitement de la thrombose, des pathologies dont l'origine est la thrombose et des pathologies entraînant une augmentation des risques thrombotiques.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 99 40 1010

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|--|--|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6) |
| Y | M. VEDACHALAM ET AL.: "A facile preparation of 2-alkylindoles-potential intermediates for alkaloids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 33, 1983, pages 3531-3532, XP002089157 OXFORD GB * le document en entier * | 1,21 | C07D333/64 C07D409/06 C07D401/06 C07D409/14 A61K31/38 |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 5, 2 août 1993 (1993-08-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 49178, SADANANDAN E. V. ET AL.: "2-Alkylindoles via Wittig olefination of indole-2-aldehyde" XP002089158 * abrégé * | 1,21 | |
| Y | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 25, 21 décembre 1992 (1992-12-21) Columbus, Ohio, US; abstract no. 251192, VEDACHALAM M. ET AL.: "Synthesis of 2-alkylindoles" XP002089159 * abrégé * | 1,21 | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) C07D A61K |
| D,A | GB 2 225 012 A (LORENZINI INST BIOCHIM ITAL ; IBI SUEDE SPA (IT); TECNOFARMACI SPA () 23 mai 1990 (1990-05-23) * revendications * | 1-23 | |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | | |
| Lieu de la recherche LA HAYE | | Date d'achèvement de la recherche 29 juillet 1999 | Examineur Chouly, J |
| <p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | | |

EPO FORM 1500 03.82 (P4/C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 99 40 1010

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

29-07-1999

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| GB 2225012 A | 23-05-1990 | AUCUN | |

EPO FORM P0460

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82